UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 59

HYDROPHILIE DE L'AXONGE CHOLESTÉRINÉE

ESSAI DE PATHOGÉNIE ET DE THÉRAPEUTIQUE IN VITRO DES ŒDÈMES IRRÉDUCTIBLES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 24 Décembre 1919

PAR

FONTÈS (Georges-Jean-Paul)

Né à Montpellier, le 20 mars 1893

Chef du Laboratoire des cliniques (chimie) à la Faculté

Licencié ès sciences

Lauréat de la Faculté de médecine :

Bourse Dubrueil (1re) 1912 et 1913

Prix de fin d'année (Mention très honorable) 1913

Externe des hôpitaux

Ancien aide d'équipe chirurgicale à l'auto-chir. 7

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse : DERRIEN, Professeur, *Président*. VIRES, professeur. LÉENHARDT, agrégé. LISBONNE, agrégé. — *Assesseurs*

MONTPELLIER

Imprimerie l'ABEILLE (Coopérative Ouvrière)

14, Avenue de Toulouse. — Téléphone : 8-78

1919

HYDROPHILIE DE L'AXONGE CHOLESTÉRINÉE

ESSAI DE PATHOGÉNIE ET DE THÉRAPEUTIQUE

IN VITRO

DES ŒDÈMES IRRÉDUCTIBLES

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 59

HYDROPHILIE DE L'AXONGE CHOLESTÉRINÉE

ESSAI DE PATHOGÉNIE ET DE THÉRAPEUTIQUE IN VITRO DES ŒDÈMES IRRÉDUCTIBLES

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 24 Décembre 1919

PAR

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

FONTÈS (Georges-Jean-Paul)

Né à Montpellier, le 20 mars 1893

Chef du Laboratoire des cliniques (chimie) à la Faculté

Licencié ès sciences

Lauréat de la Faculté de médecine :

Bourse Dubrueil (1er) 1912 et 1913

Prix de fin d'année (Mention très honorable) 1913

Externe des hôpitaux

Ancien aide d'équipe chirurgicale à l'auto-chir. 7

Pour obtenir le Grade de Docteur en Médecine

Examinateurs de la Thèse : DERRIEN, Professeur, *Président*. VIRES, professeur. LÉENHARDT, agrégé. LISBONNE, agrégé. — *Assesseurs*

MONTPELLIER

Imprimerie l'ABEILLE (Coopérative Ouvrière)

14, Avenue de Toulouse, — Téléphone : 8-78

1919

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Administration

MM. MAIRET (✲)	Doyen.
SARDA (✲)	Assesseur.
IZARD	Secrétaire

Professeurs

Clinique chirurgicale	MM. TEDENAT (O. ✲).
Clinique des maladies mentales et nerveuses	MAIRET (✲).
Physique médicale	IMBERT (✲).
Botanique et histoire naturelle médicales	GRANEL.
Clinique chirurgicale	FORGUE (O. ✲).
Clinique ophtalmologique	TRUC (O. ✲).
Physiologie	HEDON (✲).
Histologie	VIALLETON.
Clinique médicale	DUCAMP (✲).
Anatomie	GILIS (✲).
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	ESTOR.
Médecine légale et toxicologie	SARDA (✲).
Clinique des maladies des enfants	BAUMEL (✲).
Pathologie et thérapeutique générales	BOSC.
Hygiène	BERTIN-SANS (H.)
Clinique médicale	RAUZIER (✲).
Clinique obstétricale	VALLOIS.
Thérapeutique et matière médicale	VIRES (✲).
Anatomie pathologique	MASSABUAU (⚚).
Chimie biologique et médicale	DERRIEN (⚚).
Microbiologie	N...
Pathologie interne	N...

Professeurs adjoints : MM. De ROUVILLE, MOURET, VEDEL.

Doyen honoraire : M. VIALLETON.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS (✲).

Secrétaire honoraire : M. GOT.

Chargés de Cours complémentaires

Clinique gynécologique	MM. De ROUVILLE, prof. adj.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURET, profes. adj.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	VEDEL, profes. adjoint.
Clinique des maladies des voies urinaires	JEANBRAU (O. ✲ ⚚), a. i. c. c.
Médecine opératoire	SOUBEYRAN ✲ ⚚, a. i. ch. d. c.
Pathologie externe	RICHE, agrégé.
Clinique annexe des maladies des vieillards	EUZIÈRE, agrégé.
Accouchements	P. DELMAS, agrégé.
Accouchements	DESMONTS (ch. de c.).
Matière médicale	CABANNES, agrégé.
Microbiologie	LISBONNE, agr. (ch. de c.).
Stomatologie	WATON (✲ ⚚), docteur.

Agrégés en exercice

MM. GALAVIELLE.	MM. CABANNES.	MM. ROGER.
GRYNFELTT (✲).	P. DELMAS.	ETIENNE.
LEENHARDT.	EUZIÈRE.	LISBONNE.
GAUSSEL (✲ ⚚).	J. DELMAS (⚚).	PECH (✲) ch. d'ag.
RICHE.	RIMBAUD (✲).	

Examinateurs de la thèse :

MM. DERRIEN, prof., présid[t] ; VIRES, prof. ; LÉENHARDT, agrégé ; LISBONNE, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur ; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE
ET DES MORTS QUI ME FURENT CHERS

A CEUX QUE J'AIME

G. F.

voudrais que tous ceux qui furent mes maîtres retrouvassent l'expression de la plus respectueuse affection, le cœur vibrant d'une reconnaissance infinie.

Avant tous, cette reconnaissance et cette affection se portent sur M. le professeur Derrien, l'instigateur et le collaborateur quotidien de ce travail, qui fut pour moi un ami et un père, auquel je suis redevable de tout ce que je peux avoir de clair et de précis dans l'esprit et qui me fait enfin le grand honneur de présider cette thèse.

Qu'il me soit permis aussi d'évoquer avec émotion la mémoire du docteur Ch. Fleig, le premier de tous mes maîtres.

C'est en lui que j'ai puisé l'amour du laboratoire et c'est à son génial contact que j'ai compris la beauté intime et l'intérêt des problèmes de la biologie.

A MM. les professeurs Tédenat et Estor, qui furent mes maîtres dans les hôpitaux pendant mes fonctions d'externe et qui ne m'ont jamais ménagé ni les bons conseils ni les bons enseignements, je suis heureux de pouvoir adresser mes plus chaleureux remerciements, ainsi qu'à MM. les professeurs Rauzier et Ducamp qui, par leur inaltérable obligeance, ont grandement facilité ma tâche au laboratoire des cliniques.

J'exprime également toute ma gratitude à MM. les professeurs Vires, Gilis, Vialleton et Massabuau qui surent toujours m'encourager aux moments difficiles, à M. le professeur agrégé Lisbonne qui m'a donné une grande preuve d'amitié en assistant comme membre du jury à ma soutenance et aussi à MM. les professeurs agrégés Euzière, Léenhardt et Etienne, qui m'ont constamment témoigné une précieuse sympathie.

Mais je n'aurais garde d'oublier ni M. Izard, secrétaire de la Faculté de médecine, qui n'a cessé, depuis le début

de mes études, d'être mon conseiller et mon guide, et qui s'est acquis des titres imprescriptibles à ma reconnaissance et à mon affection, ni MM. les professeurs de Forcrand, Godchot, Taboury et Gay, de la Faculté des sciences, qui ont toujours été d'une extrême bonté à mon égard.

Enfin, mon plus cordial souvenir va au docteur E. Duvillier, chef de clinique chirurgicale à Lille, et surtout au docteur J. Laurence, chirurgien de l'hôpital Saint-Joseph à Paris, qui furent mes chefs d'équipe pendant la guerre et qui, aux heures les plus douloureuses, furent pour moi les vivants modèles de l'espérance et du devoir.

HYDROPHILIE DE L'AXONGE CHOLESTÉRINÉE

ESSAI DE PATHOGÉNIE ET DE THÉRAPEUTIQUE
IN VITRO
DES ŒDÈMES IRRÉDUCTIBLES

CHAPITRE I

HISTORIQUE

§ 1er. PREMIERS TRAVAUX

En 1820, O. Braun s'aperçoit qu'on peut ajouter mécaniquement une quantité importante d'eau à la graisse de laine ou suintine.

Sans soupçonner l'importance future de sa découverte, il s'empresse de prendre un brevet.

En 1860, Hartmann, et en 1872, E. Schulze, étudient la composition chimique de la graisse de laine et montrent qu'elle est surtout formée d'éthers de la cholestérine et de l'isocholestérine.

En 1885, Libreich, sans d'ailleurs faire la moindre expérience, établit un rapport de cause à effet entre la

possibilité de fixer une grande quantité d'eau dans cette suintine et le fait qu'elle renferme des éthers de la cholestérine.

Pendant plusieurs années, tous les ouvrages classiques de langue allemande reproduisent sans contrôle cette opinion de Libreich.

Cependant Lifschutz (1895-1898) reprend la question et prouve que cette hydrophilie de la graisse de laine et son dérivé la lanoline n'est pas due en réalité aux éthers de la cholestérine mais à la cholestérine libre et surtout aux composés qui sont renfermés dans sa « fraction alcoolique 2 *c* » qu'on a pris l'habitude de nommer oxycholestérine.

§ 2. TRAVAIL DE UNNA

En 1907, Unna fait paraître dans le journal « Medizinische Klinik » un long mémoire, dans lequel il vérifie ces propositions de Lifschütz et dans lequel il étend cette notion d'hydrophilie à d'autres composés, très distincts de la suintine, comme la vaseline ou « l'unguentum paraffinum » du Codex allemand.

Il constate que la vaseline fondue avec 5 % de cholestérine Merck est susceptible de fixer d'une façon stable 220 % d'eau, tandis que la même vaseline, fondue avec la même quantité de la fraction alcoolique 2 *c* de Lifschütz, est capable d'en absorber 500 %.

Voici d'ailleurs les conclusions de Unna :

A) Lorsque la graisse de laine (Wolfett), graisse qui est constituée principalement par des éthers de la cholestérine, est privée des alcools libres du groupe de la cholestérine qu'elle renferme, elle n'est pas plus capable de

fixer de l'eau que les éthers de la cholestérine artificiellement préparés.

B) La cholestérine libre, de même que le groupe libre de Lifschütz des oxydes de la cholestérine (fraction alcoolique 2 *c*) confèrent une forte hydrophilie à la vaseline et à l'unguentum paraffinum, quand on les y ajoute dans la proportion de 2 à 5 %.

(Les chiffres ont été donnés plus haut.)

C) D'après cela, on peut penser que la graisse de laine en général, et la lanoline en particulier, doivent leur importante hydrophilie, non pas, comme l'admettait Libreich, aux éthers de la cholestérine, mais bien aux *cholestérines libres* et surtout au groupe de Lifschütz des oxycholestérines libres.

Suivent des considérations pharmaceutiques sur l'emploi d'un onguent hydrophile à base de la fraction alcoolique 2 *c* de Lifschütz, préconisé par Unna sous le nom « d'Eucérine », comme excipient pour différentes pommades.

§ 3. MÉMOIRE DE ANDRÉ MAYER ET GEORGES SCHAEFFER

Le problème que ces auteurs se sont posé est le suivant : L'eau, constante cellulaire, et les conditions purement statiques d'imbibition des différents tissus.

Comme ils le font remarquer, dans une claire introduction à leur travail proprement dit, le point de vue duquel ils considèrent la question de la teneur en eau des différents tissus est entièrement nouveau.

Avant eux, soit qu'on ait envisagé la cellule comme dotée d'une membrane périphérique (membrane hémiperméable ; membrane à perméabilité variable : membrane

à lacunes capillaires ou constituée de lipoïdes), soit que, rejetant l'hypothèse de la membrane, on se soit seulement attaché aux rôles des colloïdes cellulaires constitutifs, on n'avait envisagé le problème de l'eau dans les tissus qu'au point de vue des échanges ou de sa circulation, c'est-à-dire au point de vue dynamique.

Mais les travaux de Mayer et Schaeffer leur permettaient d'orienter différemment leurs recherches.

Ils savaient, en effet, qu'il existe des constantes cellulaires, c'est-à-dire des constituants fixes pour toutes les cellules.

De plus, ils savaient que ces constituants fixes sont en proportion différente, suivant le type cellulaire envisagé, que chacun des constituants présents dans la cellule lui communique les propriétés physico-chimiques dont il est lui-même pourvu (d'autant plus qu'il est présent en plus grande abondance) et qu'enfin les différents degrés dans les propriétés communes des cellules sont en rapport avec les quantités respectives de leurs constituants communs.

Ces faits fondamentaux une fois posés, Mayer et Schaeffer portent la question sur le terrain actuel : L'eau constante cellulaire.

D'après leurs théories, il est facile de concevoir que, si la constitution rigoureuse des différents tissus était connue, on pourrait en déduire aisément avec lequel des constituants cellulaires l'eau est en relation directe.

Or, cette détermination, ils ne l'ont effectuée que pour un groupe de constituants, celui des lipoïdes. Mais il se trouve que l'une des propriétés physico-chimiques les plus intéressantes des lipoïdes concerne précisément leur liaison avec l'eau.

Et ici, dans le mémoire de ces auteurs, comme dans

la suite logique des déductions, viennent les faits apportés par Unna concernant le couple cholestérine-matières grasses (ou vaseline) dans ses rapports avec l'absorption de l'eau, et ceux apportés par Lifschütz, Schreiben et Lénard, relatifs aux phénomènes d'émulsion que permet d'obtenir l'oxycholestérine mélangée à de la vaseline, qui n'absorbe directement pas plus d'eau que les corps gras.

Mayer et Schaeffer, poursuivant leur exposition, montrent ensuite, en s'appuyant sur des expériences antérieures et sur des constatations personnelles, que, en moyenne, dans les différents tissus animaux envisagés, l'eau constitue une constante remarquablement fixe.

D'autre part, dans les différentes espèces animales, les tissus homologues n'ont pas la même teneur en eau, et, pour une même espèce, cette teneur varie suivant les différents tissus envisagés.

A ce point de vue, on peut ranger les tissus par ordre d'imbibition croissante : sérum, poumon, rein, foie, muscle.

Il s'agit maintenant de voir avec lequel des constituants de la cellule cette teneur en eau est en relation directe.

Pour cela, Mayer et Schaeffer, ayant classé les tissus par rapport à leur teneur en eau dans un ordre déterminé, cherchent à voir, parmi les constituants normaux de ces tissus, le ou lesquels permettent une classification superposable.

Or, il se trouve que les différents tissus, rangés par rapport à leur teneur en cholestérine, peuvent s'écrire dans l'ordre : sérum, poumon, rein, foie, muscle, ordre identique à celui obtenu en rangeant les tissus par rapport à leur teneur en eau.

De plus, si, dans ces mêmes tissus, on envisage non

plus la cholestérine seule, mais le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ ou coefficient lipocytique, on s'aperçoit que l'ordre n'est pas troublé.

Il semble donc manifeste que, plus ce rapport est élevé dans un tissu, plus son imbibition est grande.

Cette constatation, effectuée en quelque sorte *in vivo*, Mayer et Schaeffer ont voulu la contrôler *in vitro* et pour cela ont adopté la technique suivante :

Un fragment de tissu, de poids connu, prélevé sur un animal sacrifié par saignée, est immédiatement plongé dans le liquide en expérience, cependant qu'un autre fragment, sensiblement équipesant, sert à la détermination de poids sec. A intervalles réguliers, on retire le fragment de tissu du liquide fréquemment renouvelé, on l'exprime dans un tissu éponge et on le pèse. On peut ainsi déterminer non seulement la vitesse d'imbibition, mais encore et surtout le maximum d'imbibition, et étudier l'influence de la température qui est indiscutable et qui, quand elle croît, diminue l'imbibition.

Après des considérations sur l'hémolyse qui démontrent que les globules rouges sont d'autant plus facilement hémolysables que leur coefficient lipocytique est plus élevé, Mayer et Schaeffer abordent l'étude de l'imbibition maxima dans l'eau distillée de différents tissus.

La première constatation qui s'impose est que l'imbibition des tissus est beaucoup plus grande *in vitro* qu'*in vivo*. Il y a donc un accroissement d'imbibition maxima qu'il est facile de calculer.

Mais, si l'on dresse un tableau des différents tissus rangés d'après les valeurs croissantes de ces nouvelles imbibitions, on retombe encore sur l'ordre précédemment trouvé. Donc :

Hors de l'organisme, les tissus conservent le même ordre relatif d'imbibition que dans l'organisme.

De plus, Mayer et Schaeffer ont constaté que cette nouvelle imbibition est proportionnelle au coefficient lipocytique.

Si, au lieu de s'adresser à des tissus normaux, on fait appel, comme sujets d'expérience, à des tissus pathologiques, on s'aperçoit qu'il existe encore un parallélisme étroit entre l'imbibition maxima et le coefficient lipocytique.

De l'ensemble de ces expériences, il est permis de déduire théoriquement qu'il doit forcément exister une relation numérique entre l'imbibition maxima des tissus et leur coefficient lipocytique.

Des considérations de rapprochement avec la loi de Mariotte ont amené Mayer et Schaeffer à écrire cette relation :

$$\text{Eau d'imbibition} \times \frac{\text{acides gras}}{\text{cholestérine}} = \text{une constante.}$$

Une série de calculs, faits dans ce sens, donne pour la valeur de cette constante une série de chiffres qui, à quelques exceptions près, sont suffisamment concordants entre eux.

Quoi qu'il en soit, il semble bien établi qu'il existe une relation de proportionnalité entre la teneur en eau d'un tissu et son coefficient lipocytique.

Comme ce fait persiste après la mort, on est, en plus, autorisé à penser qu'il doit être en relation directe avec les propriétés physico-chimiques élémentaires des lipoïdes.

Mayer et Schaeffer abordent enfin la dernière partie de leur travail qui consiste à étudier non plus l'imbibition dans l'eau pure, mais l'imbibition dans une solution saline.

Ces auteurs notent d'abord ce fait capital que, même

dans des solutions salines extrêmement concentrées, certains tissus continuent à s'imbiber d'eau; de plus, pour une concentration donnée, les différents tissus ne s'imbibent pas de façon identique et il semble que les variations individuelles très nettes que l'on observe soient en relation avec le coefficient lipocytique.

En moyenne, et en ne tenant compte que des valeurs extrêmes, si l'on considère l'imbibition des différents tissus dans des solutions salines de concentration croissante, on voit se dégager nettement cette conclusion que : l'imbibition maxima des différents tissus diminue d'autant plus que leur coefficient lipocytique est plus élevé et que cette imbibition n'est nullement proportionnelle à la seule pression osmotique, c'est-à-dire à la concentration en électrolytes des solutions envisagées.

Il doit donc y avoir interaction entre la teneur en lipoïdes d'un tissu et la teneur en électrolytes de la solution.

Mais il y a plus. Si, la concentration moléculaire de la solution envisagée restant égale, on fait varier la nature des électrolytes dissous, on s'aperçoit que le chiffre de l'imbibition n'est plus le même.

Ainsi, les faits constatés précédemment avec NaCl ne se retrouvent plus avec KCl ou $CaCl^2$. L'influence du cathion dissous paraît capitale surtout en ce qui concerne le calcium. C'est ainsi que son action restrictive sur l'imbibition est spécialement manifeste pour certains tissus comme le rein, le muscle et surtout le cerveau.

Il est intéressant de noter que ces tissus ont un coefficient lipocytique très élevé. Le calcium pourrait donc avoir pour effet de diminuer la liaison des lipoïdes avec l'eau.

§ 4. COMMUNICATION DE CH. ACHARD, A. RIBOT et A. LEBLANC

Ambard avait essayé d'expliquer les œdèmes, fréquents dans une certaine catégorie de néphrites, par l'apparition d'un trouble de l'excrétion chlorurée consistant en une élévation du seuil chloruro-sécrétoire normal. Les chlorures ne passant pas dans les urines, le sang s'en décharge dans les tissus qui retiennent de façon concomitante des quantités d'eau suffisantes pour que l'isotonie ne soit pas troublée.

Mais ce fait ne peut suffire à interpréter tous les cas. Souvent, en effet, on trouve dans les néphrites hydropigènes une chlorurémie basse, inférieure même au seuil chloruro-sécrétoire normal. De plus, si la teneur en chlorures du milieu intérieur est égale pour un certain nombre de cas, on s'aperçoit que la quantité d'eau retenue est différente, ce qui ne devrait pas être si l'isotonie était seule en jeu.

Ainsi Achard, Ribot et Leblanc en sont amenés à essayer l'application des faits nouveaux apportés par Mayer et Schaeffer.

Puisque, d'après ces derniers auteurs, il y a une relation de proportionnalité entre le degré d'imbibition des tissus et le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ et que, d'autre part, ce rapport est le même, à un moment donné, chez le même individu pour toutes ses humeurs et tous ses tissus, Achard et ses collaborateurs ont pensé à rechercher ce rapport, en clinique, dans le sang, sur un certain nombre de sujets.

Si l'on adopte les chiffres de M. Laudat, on peut cal-

culer d'après eux que le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ dans le sang normal oscille aux environs de 0,43, 0,45.

D'après les déterminations d'Achard, ce coefficient lipocytique se trouve abaissé, dans un certain nombre de cas pathologiques, sans œdèmes, à 0,40 en moyenne.

Au contraire, dans des hydropisies de causes circulatoire ou rénale et d'autant plus que les œdèmes sont plus étendus et moins facilement réductibles par les moyens thérapeutiques ordinaires (cure déchlorurée et théobromine ou digitale suivant le cas) le coefficient augmente pour arriver à des chiffres de 0,60 et plus.

Dans quelques observations même, relatées par ces trois auteurs, où la clinique dénotait des œdèmes que n'influençaient plus aucune thérapeutique, dans ces cas d'œdèmes irréductibles, le coefficient s'élevait plus encore, dépassait 0,70 pour atteindre, dans un cas de grands œdèmes irréductibles à la période préterminale, le chiffre de 0,76.

Parmi les observations d'Achard, une est plus spécialement digne d'intérêt et d'attention. Il s'agit d'un cas d'asystolie avec grands œdèmes qui présentait, au moment où la crise battait son plein, un coefficient lipocytique de 0,61 et qui deux mois plus tard, après guérison, avait ce même coefficient redevenu voisin de la normale à 0,36.

Il semble donc bien, d'après l'ensemble de ces faits, que la teneur du sérum en cholestérine et surtout que le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ dans ce sérum soit en relation directe avec la production des œdèmes.

Plus l'œdème est développé et tenace, plus, d'après les analyses d'Achard et de ses collaborateurs, le rapport lipocytique se trouve élevé.

Enfin, lorsque l'œdème, que ne peut plus influencer aucune thérapeutique, est devenu irréductible, alors la quantité de cholestérine, par rapport à celle des acides gras, atteint une valeur maxima.

CHAPITRE II

CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES
IDÉES DIRECTRICES

On peut dire, pour résumer le rapide aperçu historique qui précède, que le fait de l'absorption d'eau par les matières grasses et la vaseline, en présence de cholestérine, a parcouru trois grandes étapes.

Purement pharmaceutique et matérielle pour Unna avec son « Eucérine », l'hydrophilie de telles substances limitée aux seuls lipoïdes physiologiques pour Mayer et Schaeffer est entrée grâce à eux dans la phase désintéressée des recherches de laboratoire pour recevoir, avec Achard et ses collaborateurs, son premier épanouissement médical.

C'est de ce dernier point de vue surtout que j'ai envisagé l'hydrophilie des lipoïdes, puisque le but essentiel de ce travail est un essai de thérapeutique des œdèmes irréductibles.

On a vu, dans les pages précédentes, qu'il existe un

lien entre hydrophilie des lipoïdes d'une part et production des œdèmes de l'autre.

Mayer et Schaeffer ont en effet démontré qu'un tissu est capable de fixer d'autant plus d'eau que son rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ est plus élevé, et Achard, Ribot et Leblanc ont noté que ce coefficient comportait une valeur très considérable dans les cas d'œdèmes, c'est-à-dire de fixation anormale d'eau par les tissus.

Le but de ce travail est donc, avant tout, un essai de thérapeutique, de démolition expérimentale des œdèmes que n'influence aucune médication actuelle.

Mais une thérapeutique qui ne repose pas sur la pathogénie ne saurait être une bonne thérapeutique.

Aussi, avant de démolir fallait-il construire, et voici quelles furent mes idées directrices dans cette construction.

Parmi les conclusions de Mayer et Schaeffer, on a vu ces auteurs scientifiquement amenés à dire que le facteur dominant de l'absorption d'eau par les tissus (rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$) puisque persistant après la mort, devait être lié, non aux propriétés biologiques, mais aux propriétés physico-chimiques les plus simples de la cholestérine et des acides gras.

M'appuyant sur ce fait, j'ai voulu voir si des mélanges en proportions convenables de cholestérine et d'axonge pures permettaient d'arriver à des conclusions analogues à celles de Mayer et Schaeffer.

Si de semblables mélanges absorbent de l'eau, si cette absorption d'eau obéit d'une façon satisfaisante aux différentes lois biologiques constatées par ces deux auteurs, et aux faits pathologiques rapportés par Achard, Ribot et Leblanc, je pourrai logiquement conclure que j'ai construit de pseudo-œdèmes analogues à ceux observés en

clinique, et, si je parviens à les démolir expérimentalement par un ou des agents compatibles avec la vie, il ne sera pas absurde de penser que ces mêmes agents se comporteront différemment sur le terrain clinique.

Sans doute le mélange que j'envisage n'est pas tout à fait le coefficient lipocytique dont parlent Mayer et Schaeffer, puisqu'ils ont ramené leurs calculs aux termes cholestérine et acides gras, tandis que tous les miens seront faits avec, comme base, les termes cholestérine et axonge.

Mais l'erreur de calcul entre ces deux rapports doit être bien faible puisque je n'ajoute au dénominateur de ma fraction (par rapport à celui de la fraction de Mayer et Schaeffer) que le poids d'une molécule de glycérine éthérifiée, poids pratiquement négligeable vis-à-vis de celui de trois acides gras éthérifiants.

Sans doute encore, cette étude se limite-t-elle à l'action de la cholestérine en négligeant absolument celle de l'oxycholestérine qui paraît exister pourtant dans les tissus et dont l'action a été reconnue prépondérante par Lifschütz et ses élèves et par Unna. Mais ce sont là des faits sur lesquels je me propose de revenir ultérieurement.

Sans doute, enfin, le mélange de cholestérine et d'axonge est-il un mélange artificiel ne se rencontrant point tel quel dans l'organisme. D'autres facteurs présents dans la cellule et dont il n'aura pas été tenu compte dans ce travail peuvent, on le conçoit, apporter des modifications considérables à l'hydrophilie des lipoïdes.

Aussi, *a priori*, les valeurs absolues des chiffres d'hydrophilie devront-elles être très différentes des valeurs absolues d'imbibition apportées par Mayer et Schaeffer.

Mais je n'ai eu en vue que l'ordre relatif des phénomènes et le désir de retrouver, sur un mélange simple, l'ensemble des principaux faits actuellement connus.

CHAPITRE III

CONSTRUCTION DES HYDROPHILATS

§ 1. TECHNIQUE EMPLOYÉE

Pour me rapprocher le plus possible des conditions expérimentales de Mayer et Schaeffer, j'ai d'abord envisagé l'imbibition statique maxima d'un mélange de cholestérine et d'axonge.

Mais cette imbibition, quoique réelle, étant très faible, et d'ailleurs ne reproduisant nullement le cas d'un tissu, j'ai adopté la technique suivante :

Un mortier aussi léger que possible, muni de son pilon et renfermant un poids déterminé d'un mélange de cholestérine et de graisse en proportions connues, est soigneusement taré sur un trébuchet sensible au centigramme.

Ce mortier, avec son contenu, est porté une heure environ dans une étuve à 40° où l'axonge se ramollit sans fondre et où s'opère, à une température voisine de

celle du corps, l'indispensable dissolution de la cholestérine dans l'axonge.

Puis, ce même mortier est partiellement plongé dans un bain-marie à 40°, et, par l'intermédiaire d'une burette, le liquide en expérience est versé lentement cependant que le pilon remue sans cesse la masse incorporant le liquide envisagé.

Une certaine quantité de liquide — quantité variable comme on le verra avec la nature du liquide et le pourcentage de cholestérine — est absorbée.

Puis vient un moment où la « philie » du mélange pour le liquide en expérience est « saturée », où il n'est plus possible de fixer même une très petite quantité de ce liquide.

A ce moment, le mortier, égoutté du léger excès de liquide versé, est reporté sur la balance, pesé à nouveau et la différence des deux poids donne la valeur de la quantité de liquide absorbée.

Il n'y a plus qu'à la rapporter à 100 gr. du mélange de cholestérine et d'axonge envisagé.

J'ai fait une série de déterminations analogues à 15°. Les valeurs d'hydrophilies obtenues à cette température se sont montrées inférieures (1) aux valeurs homologues à 40°, sauf en ce qui concerne le sérum de Fleig, dont d'ailleurs l'hydrophilat est le seul que j'envisage dans la suite comme représentant un schéma de l'œdème irréductible.

Je ne donnerai pas dans ce travail les résultats de ces déterminations à 15°. Elles sont d'une importance nulle

(1) Probablement à cause d'une meilleure solubilité à 40° qu'à 15° de la cholestérine dans l'axonge pour les taux dont je me suis servi.

pour la démonstration de ce qui va suivre. Il suffisait seulement de retrouver avec le plus physiologique des liquides envisagés, un des faits (d'ailleurs secondaire) apportés par Mayer et Schaeffer.

En employant cette technique simple, j'ai commencé par voir s'il était possible de retrouver les faits essentiels de ces deux auteurs et relatifs à l'imbibition.

§ 2. RÉSULTATS OBTENUS

On trouvera ces résultats portés en courbe à la fin de ce travail. (Qu'on ait l'obligeance de s'y rapporter.)

Ils sont tous relatifs à la température paraphysiologique de 38°-40° et représentent la moyenne de plusieurs déterminations.

1° Courbe de l'hydrophilie vis-à-vis de l'eau distillée (Pl. I, Courbe 1).

J'ai effectué les déterminations afférentes à cette courbe en faisant croître le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{axonge}}$ depuis zéro jusqu'à 70 %, c'est-à-dire jusqu'aux environs du chiffre de coefficient lipocytique le plus élevé qui ait été signalé par Achard.

La graisse pure, fait bien connu, est capable d'absorber une petite quantité d'eau (20 gr. environ pour 100 gr.).

Si on lui ajoute ensuite 3 p. 100 de cholestérine, l'hydrophilie atteint un chiffre supérieur au double.

A 5 p. 100 de cholestérine, l'axonge subit une très remarquable augmentation de l'hydrophilie. A ce point, la courbe fait une ascension extrêmement marquée et curieuse. En effet, le chiffre de l'hydrophilie atteint une

valeur presque aussi forte que celui qu'on notera au taux de 40 p. 100 de cholestérine.

On retrouve donc là le fait qu'avait signalé Unna concernant la très forte hydrophilie de la vaseline renfermant 5 p. 100 de cholestérine.

Il est frappant de constater que deux substances, chimiquement aussi différentes que la vaseline et l'axonge, présentent des phénomènes d'hydrophilie comparables.

Ne serait-ce pas que la constitution moléculaire intime des deux corps est indépendante du phénomène et que celui-ci est lié à une ou à des propriétés physiques qui seraient communes aux deux substances ?

Quoi qu'il en soit, après ce clocher, la courbe subit une ascension continue et régulière jusqu'à une valeur du pseudo-coefficient lipocytique égale à 50 p. 100.

Jusqu'à ce moment-là, la masse a conservé toujours un aspect comparable à lui-même, celui d'une graisse infiniment plus blanche que la graisse, pourtant très blanche, dont on était parti, et le mélange, quoique très adhérent, se laissant facilement remuer par le pilon.

Pour des valeurs du coefficient égales à 60 p. 100 et 70 p. 100, l'hydrophilie baisse brusquement, cependant que la masse devient d'une extrême consistance, vraiment dure.

Si l'on fait abstraction du clocher et de ces valeurs dont le taux abaissé est, je crois, parfaitement explicable par une non-dissolution de la cholestérine (1), on peut constater que se vérifie cette première conclusion de Mayer et Schaeffer (p. 30) : « *Les tissus, plongés dans*

(1) La cholestérine non dissoute entrave l'hydrophilie. De la graisse contenant un très grand excès de cholestérine finit par ne plus être hydrophile.

l'eau distillée, s'imbibent d'autant plus que leur coefficient lipocytique est plus élevé. »

2° **Courbe de la « philie » vis-à-vis de l'eau physiologique (NaCl à 9 p. 1000)** (Pl. I, Courbe 2).

Cette courbe, comme celles qui suivront, n'a été effectuée que pour 3 points (1) c'est-à-dire pour 3 valeurs du rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{axonge}}$, mais j'ai choisi les points susceptibles de présenter le plus d'intérêt physio-pathologique puisque ces points correspondent au coefficient lipocytique normal ($\frac{40}{100}$) ou à celui que l'on trouve dans les œdèmes ($\frac{50}{100}$ et $\frac{60}{100}$).

Cette courbe est notablement au-dessous de la courbe d'eau distillée. Donc l'absorption est moins forte.

En passant de l'eau distillée à des solutions salines, l'imbibition baisse, disent Mayer et Schaeffer.

Ici nous retrouvons ces mêmes faits.

De plus, la courbe est généralement décroissante.

---

(1) Certains faits, peut-être fort intéressants, auront été ainsi laissés dans l'ombre. Mais la difficulté actuelle de trouver de la cholestérine et surtout de la cholestérine pure, comme aussi la longueur de sa purification quand besoin en est, m'ont incité à être économe de celle que possédait le laboratoire ou que j'ai pu me procurer. Mes essais ont tous été effectués avec des cholestérines présentant le point de fusion théorique (147°-148°). Avec des points de fusion plus bas, on trouve des chiffres d'hydrophilie toujours plus élevés. Si, comme il est probable, cet abaissement du point de fusion est un indice que la cholestérine renferme de l'oxycholestérine; si, d'autre part, l'oxycholestérine est le produit physiologique, il y a là un fait très intéressant, déjà signalé par Unna après Lifschütz au point de vue des onguents et qu'il serait important de reprendre au point de vue biologique.

Donc la « philie » diminue quand la valeur du rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{axonge}}$ augmente.

Or, Mayer et Schaeffer (p. 33) concluent que « *l'imbibition maxima des tissus, en passant de l'eau pure à des solutions salines de plus en plus concentrées, diminue d'autant plus que leur coefficient lipocytique est plus élevé* ».

Il y a donc analogie entre leur conclusion et la mienne.

3° **Courbe de la « philie » vis-à-vis du NaCl à 18 p.1000** (Pl. I, Courbe 180, 126, 124).

Mais, pour qu'il y ait similitude complète, il faut que d'autres faits répondent encore exactement ; il faut notamment que la variation de concentration de la solution amène aussi une variation dans la valeur de la « philie ».

Or c'est ce qui se produit : En passant d'une solution de NaCl à 9 °/₀₀ à une autre solution à 18 °/₀₀, on voit baisser notablement le niveau de la courbe et ici encore d'autant plus que le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{axonge}}$ est plus élevé.

4° **Influence des sels de calcium** (Pl. I, Courbe 114, 104, 89).

J'ai ensuite étudié l'absorption par mon mélange d'une solution de $CaCl^2$ à 9 °/₀₀, c'est-à-dire correspondant sensiblement, au point de vue de la concentration moléculaire, à une solution de NaCl à 4,5 °/₀₀.

Ici encore l'analogie se retrouve avec les conclusions de Mayer et Schaeffer. Le cathion dissous possède une influence manifeste : Influence restrictive, indiscutable dans le cas du calcium (niveau très abaissé de la courbe), conformément aux observations de ces deux auteurs.

Ainsi, sur un mélange aussi simple que le mélange axonge-cholestérine, se retrouvent les faits essentiels observés par Mayer et Schaeffer dans l'imbibition maxima des tissus.

Ces auteurs étaient donc bien fondés à dire que les propriétés physico-chimiques les plus simples des lipoïdes paraissent seules conditionner les faits d'imbibition qu'ils ont étudiés.

Avec le mélange que j'ai envisagé, conformément aux prévisions précédemment formulées et probablement pour les raisons déjà dites, on ne retrouve certes pas les valeurs absolues d'imbibition de Mayer et Schaeffer.

Mais il existe, entre l'hydrophilie de ce mélange et les faits d'imbibition des tissus, une analogie étroite qui m'a semblé suffisante pour justifier la poursuite de ce travail.

J'ai ensuite, une fois certain d'une base assez solide, essayé de pénétrer plus profondément le phénomène et de voir s'il était possible de retrouver aussi avec le mélange de cholestérine et d'axonge les constatations analytiques de Mayer et Schaeffer sur les tissus.

Ces auteurs ont démontré que la teneur en eau d'un tissu est d'autant plus grande que son coefficient lipocytique est plus élevé.

Sans doute, en présence d'eau distillée, mon mélange semble bien vérifier cette proposition, mais l'eau distillée n'est pas un liquide susceptible d'entretenir la vie.

Faut-il chercher la solution du problème dans des faits d'isotonie pure et simple ? Non, assurément, puisque la courbe construite avec une solution de NaCl à 9 p. 1000

ne permet pas des conclusions satisfaisantes à ce point de vue, tout au contraire.

Mais, ici non plus, il n'est pas surprenant qu'il en soit ainsi : le NaCl à 9 p. 1000, qui permet d'expliquer beaucoup de phénomènes, n'est pas cependant un liquide vraiment physiologique.

Il fallait donc s'adresser à une solution saline aussi analogue que possible au milieu intérieur, et c'est, partant de ce point de vue, que j'ai eu l'idée d'employer le sérum de Fleig.

5° **Courbe du sérum de Fleig** (Pl. II, Courbe 80, 98, 140).

J'ai utilisé, pour établir les différents points de cette courbe, la formule donnée par mon regretté maître Ch. Fleig sous le nom de sérum à minéralisation complexe et qui renferme, dissous, les principaux cristalloïdes du plasma sanguin.

Voici cette formule :

Chlorure de sodium	6 gr. 50
Chlorure de potassium	0 gr. 30
Chlorure de calcium (fondu)	0 gr. 20
Sulfate de magnésium (cristallisé)	0 gr. 30
Glycéro-phosphate de soude	1 gr.
Bicarbonate de soude	1 gr.
Glucose cristallisé pur	1 gr.
Eau distillée, q. s. p.	1000 cm^3

En me plaçant toujours dans les mêmes conditions de température, de pureté de la cholestérine et du pourcentage de celle-ci par rapport à l'axonge, j'ai déterminé les éléments de la courbe actuelle.

Un simple coup d'œil permet de voir que son allure générale est maintenant l'inverse de celles qu'on avait vues dans les courbes précédentes : Elle est régulièrement et constamment croissante, fait susceptible d'une conclusion intéressante.

Avec des taux de cholestérine de 40 à 50 p. 100 d'axonge, les phénomènes d'hydrophilie ne présentent rien de bien particulier : on obtient un hydrophilat très analogue aux précédents mais présentant toutefois, après les dernières gouttes absorbées, une tendance à se brousser légèrement.

Avec un taux de 60 p. 100, si l'on tourne le pilon trop rapidement ou que la quantité du liquide versé en une fois soit trop grande, alors un phénomène tout nouveau dans ces expériences se produit.

On obtient **une émulsion** blanche, lactescente, à globules microscopiquement très petits.

Si le liquide est versé goutte à goutte et le mélange remué doucement par le pilon, on peut arriver à obtenir une masse solide mais toutefois plus aussi dure ni compacte que dans tous les autres cas précédents (cette masse peut être comparée à des blancs d'œufs battus en neige).

Mais ce phénomène est compris dans une phase très courte, ce n'est qu'un point assez difficile à saisir (c'est lui que j'ai porté en courbe), car aussitôt après, malgré toutes les précautions prises, une très petite quantité de liquide versé provoque brusquement une émulsion parfaite de toute la masse.

Cette émulsion peut admettre sans être troublée une adjonction de plusieurs centaines de centimètres cubes de sérum de Fleig ou d'un autre liquide non acide (eau distillée, NaCl à 9 p. 1000,....).

Ainsi donc l'établissement de cette courbe présente des particularités que ne comportaient pas les courbes précédentes.

Envisageons-les successivement.

A) *La courbe a une allure régulièrement croisssante.*

Elle traduit ce fait que l'hydrophilie croît avec le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{axonge}}$.

Donc, et ici sans aucune restriction, se vérifie la constatation d'analyse de Mayer et de Schaeffer, à savoir qu'un tissu est d'autant plus riche en eau que son coefficient lipocytique est plus élevé. Or, comme ce tissu est baigné par un liquide extrêmement semblable au point de vue des cristalloïdes dissous à celui que représente le sérum de Fleig, la conclusion que je tire de la construction d'hydrophilats avec ce sérum permet une superposition rigoureuse à la conclusion des auteurs précités.

Si l'on compare ensuite cette courbe avec la courbe de la planche I, relative à l'eau distillée, on s'aperçoit que, parallèles entre elles entre 40 et 50, elles vont à la rencontre l'une de l'autre au delà de ce dernier chiffre.

La partie parallèle de ces courbes démontre qu'un coefficient lipocytique de ces valeurs-là permet aux tissus qui le possèdent une absorption d'eau d'autant plus grande que ce coefficient lipocytique est plus élevé. Conclusion déjà formulée.

Quant à la partie des courbes située à droite de 50, elle permet d'étendre la même proposition à toute cette zone.

Si l'hydrophilie de l'eau distillée s'y amoindrit, on a vu que celle relative au sérum de Fleig y présente une valeur compensatrice puisqu'à ces taux de cholestérine

on obtient facilement une émulsion presque indéfiniment diluable.

Ainsi on retombe sur les conclusions de Mayer et Schaeffer relatives à l'imbibition par l'eau distillée.

Comparée maintenant aux trois autres premières courbes, la courbe du sérum de Fleig se montre allant à leur rencontre dans son ensemble.

Ainsi peut s'expliquer la constatation de Mayer et Schaeffer ayant trait aux solutions salines de plus en plus concentrées.

Les tissus doivent s'y imbiber d'autant moins que leur coefficient lipocytique est plus grand, puisque plus la valeur de ce coefficient augmente, plus l'apport en eau du tissu se trouve élevé.

Enfin, si l'on compare les deux premiers chiffres de la courbe actuelle avec les chiffres correspondants des trois autres, on voit que ceux-ci possèdent une plus grande valeur absolue. Ainsi se vérifie le fait de l'absorption d'eau par un tissu même plongé dans des solutions très fortement hypertoniques.

La vérification n'est plus exacte pour un taux de cholestérine de 60 p. 100, mais c'est un taux d'œdème qu'à ma connaissance Mayer et Schaeffer n'ont pas envisagé.

L'ensemble de ces faits trouve d'ailleurs une confirmation dans quelques expériences que j'ai faites.

J'ai constaté que 10 grammes d'un hydrophilat résistant obtenu par du sérum de Fleig à des taux de cholestérine de 40 et 50, plongés dans de l'eau distillée fréquemment renouvelée, étaient capables d'en absorber proportionnellement à leur pseudo-coefficient lipocytique.

Cette absorption a été de 0 gr. 75 en 24 heures pour une valeur du coefficient lipocytique égale à 40 et de 1 gr. 20 en 24 h. pour une valeur de 50 (à 15°) (1).

Ce fait confirme en plus l'influence adjuvante de l'abaissement de la température, puisque ces hydrophilats, saturés à 40°, étaient devenus hydrophiles à 15°.

Enfin, j'ai vu, en appliquant la technique microscopique décrite plus loin pour étudier la démolition des hydrophilats, qu'une parcelle d'un hydrophilat imbibée d'eau distillée se gonfle sous le microscope et que ce gonflement, quoique moins manifeste, se retrouve même avec des solutions salines concentrées.

Ainsi on peut considérer l'hydrophilat de cholestérine et d'axonge obtenu avec du sérum de Fleig comme un schéma très satisfaisant d'un tissu au point de vue de l'absorption de l'eau, schéma qui permet de retrouver dans leur totalité les faits antérieurement signalés.

B) Pour un taux de cholestérine de 60 p. 100, on obtient une émulsion.

Voilà un fait de la plus haute importance pour l'explication pathogénique d'une certaine catégorie d'œdèmes.

On a vu, dans l'analyse liminaire de la communication d'Achard, Ribot et Leblanc que, si la plupart des œdèmes recevaient une explication logique et génératrice d'une

---

(1) J'ai constaté que l'eau distillée qui baignait ces fragments d'hydrophilats et qui primitivement était rigoureusement sans action sur le nitrate d'argent, s'enrichissait de plus en plus en chlorures. N'y aurait-il pas là une possibilité d'explication pour le fait de l'imbibition des tissus *in vitro*, tout au moins dans l'eau distillée ?

guérison rapide en les envisageant comme provoqués par une rétention anormale de NaCl dans les tissus, il en existait d'autres pour lesquels la rétention chlorurée ne saurait être l'élément pathogène, puisqu'elle ne leur est pas concomitante et qu'ils ne sont influencés ni par la théobromine ni par la cure déchlorurée.

Achard et ses collaborateurs ont démontré que, lorsque ces œdèmes irréductibles se produisaient, la valeur du coefficient lipocytique atteignait 60 et dépassait même 70 p. 100.

Et cela dans un organisme dont le plasma a une composition en cristalloïdes très voisine du sérum de Fleig.

Or, à un taux pareil, j'ai fait voir que l'hydrophilie de mon mélange était en somme illimitée.

Ainsi, sans intervention de NaCl, par le simple pouvoir hydrophile de l'association graisse et cholestérine, s'explique parfaitement la pathogénie de ces œdèmes.

Ils apparaissent comme dus à une accumulation anormale et excessive de cholestérine dans les tissus et à la forte hydrophilie ou même à l'émulsion qu'elle est capable de conditionner.

Ainsi s'expliquent également les insuccès de thérapeutique de la cure déchlorurée dans de pareils cas.

Ces déductions faites, une question se pose immédiatement :

Quel constituant du sérum de Fleig et, partant, du plasma, est-il indispensable pour qu'un pareil fait se produise?

Cet élément indispensable est le *bicarbonate de soude*.

En effet :

a) Le sérum de Fleig privé de bicarbonate de soude

ne présente plus de phénomènes analogues (Pl. I, Courbe 120, 80, 52).

Cette courbe a l'allure générale de toutes les autres, à partir d'un liquide contenant un seul électrolyte dissous : elle est régulièrement descendante, en opposition par conséquent avec celle du sérum de Fleig complet.

De plus, aucun phénomène comparable à l'émulsion ne se produit pendant sa construction.

b) Une solution para-isotonique de bicarbonate de soude à 13 p. 100 donne immédiatement, à 40°, pour des valeurs du pseudo-coefficient lipocytique de 40, 50 et 60, une émulsion indéfiniment diluable.

Cette émulsion est d'autant plus stable et parfaite que la valeur du coefficient est plus grande, mais, même au taux physiologique de 40 p. 100 de cholestérine, le mélange devient une masse blanche, parfaitement émulsionnée.

De plus, pour ces trois taux, l'émulsion est extrêmement fluide.

Donc, la production de l'œdème irréductible semble conditionnée par deux facteurs indispensables : la cholestérine et le bicarbonate de soude.

Le facteur bicarbonate restant constant et la cholestérine augmentant, l'émulsion-œdème se produit.

Mais un résultat pareil est obtenu, le facteur cholestérine demeurant invariable, si le bicarbonate augmente.

On a signalé, à maintes reprises, des œdèmes dus à l'excessive ingestion de bicarbonate de soude et l'on a décrit ces œdèmes comme des œdèmes mous, très étendus.

Or, l'émulsion que je viens de signaler permet de comprendre facilement pourquoi ces œdèmes doivent se produire et présenter semblables caractères.

En résumé, je puis dire que mes conclusions, jusqu'à maintenant, atteignent le but que je m'étais proposé. Non seulement est retrouvée sur un mélange artificiel la totalité des faits analytiques et expérimentaux relatés par Mayer et Schaeffer, mais encore une explication suffisante est fournie aux constatations cliniques et biochimiques d'Achard, Ribot et Leblanc.

J'ai voulu voir ensuite si d'autres faits pouvaient encore être expliqués par l'emploi du mélange de cholestérine et d'axonge.

6° Courbe du sérum de Fleig renfermant 9 p. 1000 de NaCl (Pl. II, Courbe 95, 130, 198).

L'exécution de cette courbe, construite, comme on le voit, avec un pseudo-plasma hyperchloruré, est destinée à me placer dans un cas de rétention de sel par l'organisme.

Sans doute les phénomènes classiques d'osmose permettent-ils d'expliquer dans ce cas la production des œdèmes. Mais n'y aurait-il pas, conjointement, à faire intervenir d'autres faits liés à l'hydrophilie des lipoïdes?

L'expérience m'a démontré qu'il en est effectivement ainsi.

Si l'on se rapporte à la courbe actuelle, on voit qu'elle est placée à un niveau plus élevé que la courbe précédente relative au sérum de Fleig.

Une conclusion en découle : *Lorsque, dans le plasma sanguin, le taux de NaCl augmente, l'hydrophilie des lipoïdes augmente parallèlement.*

Les tissus ont donc deux raisons d'augmenter de volume et les œdèmes de se constituer : d'une part, les

phénomènes de régulation osmotique ; de l'autre, ceux relatifs à l'hydrophilie supérieure des lipoïdes.

Mais il y a plus. Tandis qu'avec le sérum de Fleig normal l'émulsion n'apparaissait que pour un pseudo-coefficient lipocytique égal à 60, dans le cas actuel cette émulsion s'obtient déjà avec un taux de cholestérine de 50 p. 100. Il suffit donc, apparemment, dans un organisme en état de rétention chlorurée, d'une très légère augmentation du coefficient lipocytique pour que des œdèmes très vastes puissent se constituer en dehors même de tout phénomène osmotique.

Ce ne sont pas d'ailleurs des œdèmes irréductibles. La médication antichlorurémique agit évidemment sur eux.

Pour un coefficient normal, hydrophilie et osmose doivent combiner leurs effets respectifs.

L'ensemble de ces faits semble pouvoir s'appliquer aux manifestations morbides que l'on nomme après Widal néphrites hydropigènes et caractérisées par une rétention chlorurée dans l'organisme et par des œdèmes consécutifs.

Mais, à côté de ces néphrites, il en existe d'autres, dites urémigènes, dans lesquelles l'urée (et d'autres produits inconnus avec elle) sont retenus tandis que le NaCl passe normalement à travers l'épithélium rénal.

Ces néphrites, on le sait, ne font pas d'œdèmes.

L'osmose permet évidemment de concevoir qu'il en soit ainsi puisque l'urée, incapable de servir de base à la formation d'une solution isotonique vis-à-vis des globules rouges et probablement d'autres tissus, semble rester étrangère aux phénomènes de ce genre.

Mais n'y aurait-il pas possibilité d'envisager l'urée d'un

autre point de vue et de la considérer comme un composé chimique qui, à l'exemple du $CaCl^2$, aurait le pouvoir de limiter l'hydrophilie des lipoïdes ?

L'expérience m'a fait voir qu'il en est bien ainsi et c'est ce fait que schématise la

7° Courbe de l'eau salée à 9 °/₀₀ renfermant 4 °/₀₀ d'urée (Pl. I, Courbe 144, 80, 60).

Cette solution continue à être hémolytiquement isotonique, donc, au point de vue des phénomèmes de l'osmose, comparable à la courbe 254, 216, 214 construite avec de l'eau salée physiologique ordinaire. Et cependant elle dénote une notable diminution d'hydrophilie.

Cette diminution dépasse 100 °/₀ pour tous les points de la courbe, à quelque valeur du pseudo-coefficient lipocytique qu'on l'envisage ; elle est même d'autant plus prononcée que ce coefficient est plus grand.

Il y a sans doute là une raison de plus en faveur des schémas classiques de Widal.

Non seulement une néphrite urémigène pure ne peut pas être hydropigène (osmotiquement parlant), mais encore elle apparaît comme antihydropigène du point de vue de l'hydrophilie des lipoïdes.

Il me reste maintenant à exposer les résultats que j'ai obtenus en étudiant l'hydrophilie d'une solution glucosée.

8° Courbe du glucose isotonique à 47 °/₀₀ (Pl. II, Courbe 80, 84, 90).

Cette courbe ne permet aucune conclusion spéciale. Il est à remarquer simplement qu'elle est régulièrement, bien que faiblement, ascendante.

Donc, parmi les substances que j'ai étudiées, le glucose

est la seule dont la solution isotonique se comporte comme le sérum de Fleig.

Mais les faits ont été bien plus intéressants lorsque j'ai essayé l'hydrophilie d'une solution de NaCl à 9 ‰, renfermant en plus 4 ‰ de glucose. Dans ces conditions, j'ai obtenu une émulsion et cela dès le taux de 40 % de cholestérine.

Ainsi en l'absence de bicarbonate, se retrouvent les phénomènes émulsifs qu'il avait été seul, jusqu'ici, à conditionner.

Ne pourrait-on pas voir là l'explication des faits d'œdèmes aigus du poumon fréquents dans l'emploi des injections de solutions glucosées ?

Ne serait-ce pas une des raisons de la lipémie des diabétiques ?

Il est possible. Mais les expériences faites ne me paraissent pas suffisantes pour formuler une opinion à cet égard.

Quoi qu'il en soit, la totalité des faits signalés étant retrouvée dans mon mélange simple, d'autres faits paraissant explicables par lui et notamment les faits relatifs à la production des œdèmes irréductibles, j'ai pensé que la base de départ était suffisamment établie du point de vue pathogénique et que les agents qui réussiraient à démolir les hydrophilals devaient avoir une action analogue sur les œdèmes irréductibles.

CHAPITRE IV

DÉMOLITION DES HYDROPHILATS

§ Ier. IDÉES DIRECTRICES

A quelles substances fallait-il, *a priori*, s'adresser pour tenter la démolition des hydrophilats et par conséquent des œdèmes irréductibles?

C'est ce que je vais tout d'abord envisager.

La première idée qui devait venir logiquement à l'esprit était la suivante :

Puisque l'hydrophilat-œdème est d'autant plus volumineux que, toutes choses égales d'ailleurs du côté de l'axonge, le pourcentage de la cholestérine est plus élevé, ne pourrait-on pas le démolir ou du moins le réduire par adjonction d'axonge en quantité suffisante?

Mais j'ai fait voir que, même à des taux très bas de cholestérine, l'axonge était encore hydrophile, et de plus un de mes hydrophilats peut se diluer quasi sans limite dans de l'axonge, sans rendre une seule goutte d'eau.

La démolition étant impossible par ce procédé, il n'en restait pas moins à en retenir cette idée que, puisque l'hydrophilie des lipoïdes décroît avec le coefficient lipocytique, on pouvait obliger ce coefficient à devenir plus bas par adjonction de lipoïdes.

C'est dans ce sens que j'ai envisagé les matières grasses, l'huile d'olives en particulier.

Une autre idée qui devait s'imposer est celle-ci : Puisque, sans bicarbonate, il ne saurait y avoir d'œdèmes, il n'y a qu'à acidifier des hydrophilats pour en obtenir la démolition. J'ai étudié cette question d'un point de vue purement théorique, sachant bien qu'elle ne pourrait jamais entrer dans la pratique, l'acidification du milieu intérieur étant incompatible avec la vie.

Les faits concernant les acides une fois épuisés, il était naturel de songer aux corps qui dissolvent les lipoïdes, comme l'éther, la benzine, etc.

Ensuite j'ai étudié l'action des médicaments qui, à tel ou tel titre, agissent sur les œdèmes.

Parmi eux, j'ai rangé le chlorure de calcium et l'urée, qui s'étaient montrés à moi comme des limitants de l'hydrophilie, et aussi le phénol-phtaléinate disodique préconisé par Fleig comme purgatif par diurèse tissulaire.

Puis, avec l'idée que les phénomènes d'hydrophilie obtenus pouvaient être dus à des actions de tension superficielle (comme la formation de la mousse par exemple), j'ai essayé une série de substances qui ont pour effet d'abaisser cette tension superficielle et dont les sels des acides biliaires représentent le type.

Enfin j'ai essayé l'action de trois corps : la digitonine, le chlorure de lithium et l'inosite.

La digitonine, à cause de la combinaison bien connue dans laquelle elle est capable d'entrer avec la cholestérine.

Le chlorure de lithium, également à cause d'une combinaison signalée par Zwikker et pouvant servir au dosage de la cholestérine en solution pyridique.

L'inosite, uniquement pour ce fait qu'on avait signalé sa présence dans des cas de polyurie et que cette présence pouvait être l'indice d'une action limitante sur l'hydrophilie des tissus.

Je m'empresse de dire, pour n'y plus revenir, qu'aucun de ces trois corps ne m'a donné de résultat appréciable.

Ces considérations générales une fois posées, voici la technique que j'ai adoptée pour étudier l'action des substances dont j'espérais une action démolissante.

§ 2. TECHNIQUE DE DÉMOLITION

Après m'être assuré que cette adjonction ne modifie en rien le sens du phénomène, je colore de l'axonge par du rouge Soudan III (corps parfaitement soluble dans les lipoïdes, insoluble dans l'eau et à peine soluble dans l'alcool et l'éther).

Ensuite, au moyen de cette axonge, cholestérinée à 50 p. 100, c'est-à-dire constituant un pseudo-coefficient lipocytique d'œdème, je construis un hydrophilat avec du sérum de Fleig.

Tout se passe comme quand l'axonge est pure, seulement l'œdème final est fortement coloré en rouge.

Je mets ensuite une parcelle de cet œdème schématique sur une lame et j'examine au microscope sa constitution.

Il apparaît, un peu semblable à un protoplasma véritable, comme formé par la juxtaposition ou mieux l'inextricable enchevêtrement de petites sphérules.

Celles-ci sont roses ou très brillantes, très réfringentes, suivant qu'elles sont constituées par des lipoïdes colorés ou par de l'eau de la solution de Fleig.

L'œil restant à l'oculaire du microscope, une goutte du corps en expérience est déposée au niveau du point de la préparation situé sous l'objectif.

Deux cas se produisent : ou bien l'aspect de l'hydrophilat ne change pas et c'est que le corps est sans action sur lui, ou bien le corps possède une action démolissante et alors des modifications profondes se produisent dans cet aspect.

Avec une plus ou moins grande rapidité suivant l'intensité du pouvoir destructeur, il se passe au sein du pseudo-œdème de véritables explosions, des tourbillons très rapides, puis, soudain, tout cesse et voici ce qu'est devenue la préparation :

Çà et là des plages roses, indices de la présence des lipoïdes, ailleurs de gros globules très réfringents qui marchent à la rencontre l'un de l'autre et qui sont les anciennes sphérules d'eau conglomérées.

Cette technique, extrêmement sensible, permet de faire un tri rapide et sûr parmi les substances (liquides ou dissoutes) dont on veut étudier l'action. Mais elle se démontre à elle seule tout à fait insuffisante si l'on veut

avoir une idée du pouvoir comparatif des différentes substances entre elles.

Il faut donc être à même de mesurer le pouvoir de démolition, car « mesurer, c'est connaître », a dit Kepler.

Pour faire cette mesure, voici comment je procède :

Je mets dans un verre de montre un poids connu d'hydrophilat (0 gr. 50) et je fais tomber sur lui une goutte du liquide ou de la solution en expérience.

Après que j'ai, au moyen d'un petit agitateur, fait agir cette goutte sur l'ensemble de l'hydrophilat contenu dans le verre de montre, j'en prélève une très petite partie et j'en examine l'aspect au microscope.

Si l'aspect initial n'a pas varié, je fais agir une goutte nouvelle dont je contrôle l'effet, et ainsi de suite, jusqu'à ce qu'une nouvelle goutte amène la modification profonde récemment décrite et qui témoigne de la démolition.

A ce moment, je note le nombre de gouttes qu'il a fallu pour obtenir le résultat désiré.

Il va sans dire que les pipettes qui laissent tomber la goutte sont comparables entre elles comme calibre intérieur.

Pour ne pas être obligé, à chaque détermination, de peser 0 gr. 50 d'hydrophilat, j'en ai fait entrer une assez grande quantité dans un de ces tubes en étain, fermés à vis à une extrémité, dans lesquels on trouve chez les pharmaciens différentes préparations de la vaseline et d'où l'on peut faire sortir cette vaseline sous forme de cylindres réguliers par une pression exercée sur l'extrémité opposée à la vis.

Une fois pour toutes, j'ai mesuré la longueur d'un cylindre d'hydrophilat correspondant à 0 gr. 50, et dans la suite, au lieu de peser, j'ai mesuré cette longueur.

Ces phénomènes microscopiques, dont je viens de faire la description, correspondent-ils bien, transportés par la pensée *in vivo*, au but que je m'étais proposé, c'est-à-dire à la démolition des œdèmes irréductibles?

Sans doute, puisque la force (sans préjuger en rien de sa nature) qui unissait les lipoïdes et l'eau se trouve rompue et que chacun de ces constituants de l'œdème ne peut plus se copuler à l'autre pour le reproduire spontanément.

Bien plus, un hydrophilat, une fois démoli, même privé du corps démolisseur qu'il pouvait encore renfermer, même par une adjonction nouvelle de cholestérine, est incapable d'acquérir une nouvelle hydrophilie.

Ainsi, dans l'organisme, l'action de démolition une fois produite, en admettant que le torrent circulatoire laisse sur place les lipoïdes (ce qui n'est pas évident *a priori*), il pourra facilement entraîner l'eau que nulle force ne retient plus et l'expulser de l'organisme par cette débâcle urinaire témoin normal de la guérison de tout œdème.

§ 3. RÉSULTATS OBTENUS

Voici maintenant les résultats obtenus par les différents corps dont j'ai plus haut donné le cadre.

Tous ces résultats l'ont été à la température du laboratoire (15°), mais je me suis assuré qu'un corps donné étant actif, son action est notablement supérieure à 40°.

Ce fait n'est pas sans importance au point de vue thérapeutique.

1° Action des matières grasses.

J'ai déjà fait voir que l'adjonction des matières grasses était impuissante, à elle seule, à provoquer une démolition de l'hydrophilat et qu'elle n'agissait qu'en diluant la cholestérine, en diminuant le taux du coefficient lipocytique.

Sur le terrain expérimental, l'adjonction de 0 cm³ 5 d'huile d'olives injectable à 0 gr. 50 d'hydrophilat m'a donné, après homogénéisation de l'ensemble, un nouvel hydrophilat dans lequel les deux sortes de globules microscopiques étaient beaucoup plus lâchement unies.

De plus, après cette adjonction, toutes les doses indiquées ci-dessous pour la démolition de 0 gr. 50 de pseudo-œdème ont pu être réduites en moyenne d'un tiers.

Donc l'intérêt de cette adjonction est considérable.

2° Action des acides.

J'ai peu étudié ces corps eu égard à l'impossibilité où l'on est de les employer en pratique.

J'ai notamment laissé de côté tous les acides minéraux.

Parmi les acides organiques, l'acide acétique agit en X gouttes, l'acide butyrique en II gouttes et l'acide formique est rigoureusement sans action.

J'ai voulu voir aussi l'action d'un acide pathologique, l'acide β oxybutyrique. L'échantillon que j'ai employé et

qui renfermait de l'acide acétylacétique agissait en XII gouttes.

3° Action des dissolvants des lipoïdes.

Voici une liste de ceux que j'ai étudiés avec, en regard, leur valeur croissante de démolition (toujours sur 0 gr. 50 d'hydrophilat).

Benzène Toluène Xylol	3 gouttes
Sulfure de carbone Essence de térébenthine Essence d'eucalyptus	4 gouttes
Ether pur	5 gouttes
Chloroforme	6 gouttes
Pyridine	17 gouttes
Acétone	Sans action

4° Action des médicaments anti-œdème.

La teinture de digitale et la théobromine en solution dans du benzoate de soude sont rigoureusement sans action.

Preuve, en quelque sorte clinique, que mon hydrophilat est bien un schéma de l'œdème irréductible puisque, par définition, ces œdèmes irréductibles sont ceux que n'influencent pas ces médicaments.

L'urée et le chlorure de calcium sont également sans action. Ces corps doivent donc être considérés non comme

des curateurs, mais des préventifs d'œdèmes. Ils paraissent seulement doués du pouvoir de limiter l'hydrophilie dans son établissement, mais non de la faire cesser une fois installée.

Le phénol-phtaléinate disodique de Fleig s'est montré également sans action.

5° Action des substances qui abaissent la tension superficielle.

J'ai étudié les sels d'acides biliaires, le camphre et une série d'alcools.

A une concentration de 0,50 p. 100, ni le glycocholate ni le taurocholate de sodium n'ont d'action sur les hydrophilats.

Il en est de même du camphre que j'ai employé sous forme d'huile camphrée au taux pharmaceutique ordinaire.

Les alcools méthylique, éthylique, propylique et caprylique sont sans action ; ils ne modifient en rien l'aspect du pseudo-œdème sur la lame, et 200 gouttes ajoutées à 0,50 d'hydrophilat ne changent pas davantage son aspect extérieur ni sa morphologie.

Par contre, l'alcool amylique et l'alcool isopropylique agissent respectivement en XXII et XX gouttes.

Qelles déductions tirer de l'ensemble de tous ces faits?

D'abord, et de toute évidence, que les phénomènes qui président à la formation des hydrophilats-œdèmes ne sont pas des phénomènes d'augmentation de la tension superficielle.

En effet, s'il en était ainsi, les corps de la dernière classe envisagée devraient tous agir et, en première ligne, les sels d'acides biliaires dont on connaît le pouvoir d'abaissement très grand à cet égard.

D'autre part, on peut encore conclure que dans l'action des corps démolisseurs leurs propriétés chimiques n'interviennent pas. On a vu en effet que certains acides et certains alcools agissent à l'exclusion des autres et que des corps aussi voisins chimiquement que les alcools isopropylique et propylique avaient une action diamétralement opposée.

Enfin, un autre fait à invoquer pour éliminer les ressemblanees chimiques dans l'action des corps démolisseurs, c'est leur très grande dissemblance structurale (térébenthine, chloroforme, benzine, etc.).

§ 7. ESSAI DE GROUPEMENT DES SUBSTANCES ACTIVES

Ainsi les propriétés chimiques des substances envisagées ne permettent aucun groupement acceptable.

Mais, en nous adressant à leurs propriétés physiques. un fait nous a frappés, M. le professeur Derrien et moi, c'est que *leur* **constante diélectrique** *semble pouvoir permettre ce groupement* que la chimie avait été impuissante à réaliser.

Qu'on veuille bien lire le tableau suivant. Les corps que j'ai utilisés y sont rangés par ordre d'action croissante et en regard se trouvent leurs constantes diélectriques.

Chaque fois que le choix a été possible, j'ai pris la constante déterminée aux environs immédiats de 15°,

non seulement pour que les diverses températures de détermination fussent comparables entre elles, mais aussi pour que cette valeur pût s'appliquer à la température à laquelle les expériences de démolition ont été réalisées.

Benzène	2,28	(à 20°)
Toluène	2,38	(à 20°)
Xylol	2,38	(à 20°)
Sulfure de carbone	2,63	(à 13°)
Térébenthine	2,64?	(à —76°)
Eucalyptus	?	
Acide butyrique	2,7	(à 18°)
Ether	4,35	(à 18°)
Chloroforme	4,82	(à 22°)
Acide acétique	6,29	(à 19°)
Acide β oxybutyrique	?	
Pyridine	12,4	(à 22°)
Alcool isopropylique	15,4	(à 20°)
Alcool amylique	16,67	à (13°)

On ne peut pas ne pas être frappé du parallélisme qu'il y a dans l'ensemble entre la diminution d'activité de ces corps d'une part et l'augmentation de leur constante diélectrique de l'autre.

Si maintenant on envisage la valeur des constantes diélectriques des corps inactifs, on voit, conformément au tableau ci-dessous, que tous ces corps ont des constantes diélectriques relativement élevées.

Acétone	20,7 (à 13°)
Alcool propylique	22,7 (à 16°)
Alcool éthylique	25,8 (à 18°)
Alcool méthylique	33,2 (à 20°)
Acide formique	58,5 (à 16°)

De ces deux tableaux se dégage cette conclusion :

Un corps paraît n'avoir d'action sur les hydrophilats qu'autant que sa constante diélectrique est inférieure à 20.

Mais alors l'eau distillée ne serait-elle pas absorbée précisément parce que sa constante diélectrique est très élevée ?

D'autre part, les solutions salines envisagées ne seraient-elles pas absorbées en quantité moindre pour la raison que la présence de sels dissous abaisse cette constante diélectrique ?

Enfin les corps possédant une constante diélectrique supérieure à celle de l'eau distillée ne devraient-ils pas être absorbés en quantité également supérieure ?

On connaît trois corps dont la constante diélectrique est supérieure à celle de l'eau distillée : la formamide, l'eau oxygénée et l'acide cyanhydrique.

Voici ces constantes :

Eau distillée.	81,7	(à 20°)
Formamide.	84	(à 20°)
Eau oxygénée.	92	(à 20°)
Acide cyanhydrique.	95	(à 21°)

L'eau oxygénée dont je me suis servi étant à 12 volumes, c'est-à-dire à 3 p. 100, j'ai envisagé l'absorption d'une solution de formamide et d'acide cyanhydrique également à 3 p. 100.

Toutes choses égales d'ailleurs du côté de la température, du pourcentage de la cholestérine et de son point de fusion, de la pureté et du poids de l'axonge employée, voici, en valeur absolue, les chiffres que j'ai trouvés :

Eau distillée.	65
Formamide.	124
Eau oxygénée.	177
Acide cyanhydrique.	180

Ainsi *l'augmentation de la philie du mélange axonge-cholestérine suit une marche parallèle à l'augmentation de la constante diélectrique du liquide absorbé.*

Voilà les faits :

Ils sont loin de permettre encore l'édification d'une théorie précise.

De longues et délicates recherches de physique sont nécessaires avant d'avoir une idée nette de l'intimité des forces mises en jeu dans l'édification d'un hydrophilat-œdème.

Elles permettront peut-être une thérapeutique électrique des œdèmes irréductibles.

Ces recherches, nous comptons bien les poursuivre., M. le professeur Derrien et moi, mais il m'a paru intéressant, d'ores et déjà, de signaler les faits ci-dessus relatés.

CHAPITRE V

DÉDUCTIONS THÉRAPEUTIQUES

Puisqu'il paraît y avoir une étroite analogie entre les hydrophilats que j'ai obtenus et les œdèmes irréductibles, je puis déduire que les substances qui agissent *in vitro* sur les hydrophilats pour les démolir devront aussi agir d'une façon analogue, tout au moins qualitativement, sur les œdèmes *in vivo*.

Je n'ai malheureusement pas pu passer de la théorie à la pratique.

Depuis près d'un an que je travaille ce sujet, pas un seul cas d'œdème irréductible ne s'est présenté, à ma connaissance, dans les hôpitaux de Montpellier.

Voyons toutefois quelles déductions on peut tirer de l'ensemble des faits précédents.

§ 1er. RÉGIME ALIMENTAIRE ET MÉDICATION PRÉVENTIVE

D'après ce qu'on savait déjà des œdèmes irréductibles et d'après les confirmations expérimentales que j'ai pu

fournir, il est évident qu'on devra réduire autant que possible l'apport de cholestérine par l'alimentation.

L'application du régime hypocholestérinique indiqué par Chauffard dans ses belles leçons sur la lithiase biliaire paraît donc s'imposer dans toute sa rigueur pour éviter l'accroissement du coefficient lipocytique.

Malheureusement ce régime proscrit les graisses. Ici, au contraire, des repas riches en matières grasses seraient à conseiller pour arriver à diluer la cholestérine, donc pour faire baisser le taux du coefficient lipocytique.

Il faudrait donc s'adresser à des matières grasses chimiquement privées de cholestérine ou, à leur défaut, à une huile végétale comme l'huile d'olives qui, si elle renferme de la phytostérine (susceptible, il est vrai, de conditionner aussi des phénomènes d'hydrophilie que j'ai constatés *in vitro*, mais qui n'ont pas été signalés *in vivo*), ne contient pas de cholestérine.

D'autre part, j'ai fait voir que l'urée, sans action sur les œdèmes constitués, était en somme susceptible d'en prévenir la formation par une importante diminution de l'hydrophilie des lipoïdes.

Pourquoi ne pas donner de l'urée, préventivement, chaque fois qu'on pourra craindre cliniquement l'apparition d'un œdème analogue à ceux que j'ai étudiés?

L'urée est une substance physiologique, non toxique, diurétique, d'une manipulation et d'une administration commodes.

Partant de ce même point de vue, l'albumine, toutes les fois qu'on le pourra, devra être introduite dans la ration alimentaire.

Mais il faudra alors rigoureusement proscrire le lait non écrémé et les œufs comme trop riches en cholestérine et s'adresser uniquement aux viandes que A. Gri-

gaut a démontrées être les plus pauvres en cholestérine : le porc et le veau, en rejetant tous les aliments à base de foie, de cervelle, de poumon et de sang.

Et encore cette viande, dégraissée, devra-t-elle être seulement rôtie ou grillée (et non bouillie), pour la raison que la cholestérine fond vers 147°.

D'après ce que j'ai vu concernant l'hydrophilie quasi illimitée des lipoïdes en présence de bicarbonate de soude, il est évident que l'administration de cet alcalin est formellement contre-indiquée.

De plus, le chlorure de sodium possède une action favorisante sur l'hydrophilie des lipoïdes.

Le régime déchloruré paraît donc devoir s'imposer. Par contre, le chlorure de calcium possède une action limitante indiscutable. Il est peu toxique.

Il serait bon, sans doute, d'en faire absorber au malade de 2 à 4 gr. *pro die*.

Toutes ces considérations (qui peuvent s'appliquer également aux œdèmes ordinaires des néphrites hydropigènes) ne constitueraient donc en clinique qu'une médication et qu'un régime préventifs.

§ 2. THÉRAPEUTIQUE DE L'ŒDÈME IRRÉDUCTIBLE

Supposons que, malgré tout, un semblable œdème se soit constitué ; c'est-à-dire un œdème tel que, ni la digitale ou médicaments analogues, ni la théobromine ou substances thérapeutiquement similaires associées au régime achloruré, ne puissent pas l'influencer.

D'après les résultats de ce travail, quelle conduite doit-on tenir ?

Tout d'abord, il conviendra de diminuer le taux du coefficient lipocytique en diluant la cholestérine.

J'ai fait voir qu'on pouvait y arriver très aisément en s'adressant à de l'huile d'olives et que l'adjonction de ce corps permettait une action bien plus nette des vrais agents démolisseurs.

Or l'huile d'olives, purifiée à l'alcool et stérilisée, peut être introduite directement dans le torrent circulatoire par injection sous-cutanée.

J'ai vu plusieurs fois, dans le service de mon maître M. le professeur Tédenat, des malades atteints d'un néoplasme inopérable de l'estomac et qui ne pouvaient garder aucune nourriture, nourris pendant des semaines par des injections quotidiennes de 100 à 200 centimètres cubes d'huile d'olives. Ces sujets ne présentaient de ce chef aucun trouble local ou général.

Une partie de cette huile peut, d'ailleurs, être de l'huile camphrée, si ce médicament est utile. Je me suis assuré que le camphre, inactif par lui-même, ne trouble ni qualitativement ni quantitativement les phénomènes de démolition.

Quoi qu'il en soit, comment sera-t-il le plus logique d'employer cette huile ?

En injections sous-cutanées ou mieux en injections à différentes profondeurs et en différents points de l'œdème, pour avoir le plus de chances possibles d'assurer à l'huile son maximum d'action.

Cela fait, et après un temps suffisant (en relation avec

la rapidité de résorption de l'huile) pour permettre à la dilution de se produire, il conviendra d'introduire dans le torrent circulatoire une ou plusieurs des substances démolissantes étudiées précédemment.

Parmi elles, quelles faudra-t-il employer ?

Le choix s'impose de lui-même. Il faut s'arrêter à des substances très actives et non toxiques à la fois.

De ce double point de vue, trois substances doivent retenir l'attention :

L'essence de térébenthine, l'essence d'eucalyptus et l'éther.

Il y a sans doute le chloroforme, la benzine et ses homologues auxquels on pourrait penser.

Mais le chloroforme ne peut être employé pur par la bouche et doit être rejeté pour l'injection sous-cutanée.

Le benzène a bien été préconisé pour le traitement de certaines lipémies. Mais il est fort toxique et ininjectable sous la peau.

Au surplus, si l'on était obligé de faire appel à un des corps de cette famille, ce n'est pas au benzène qu'il faudrait s'adresser, ni au toluène encore plus toxique, mais au xylol ortho, moins nocif que le méta et surtout que le para, ainsi qu'il résulte des recherches de Chassevant et Garnier à cet égard.

Mais les trois substances précédentes sont très actives et ne présentent aucun de ces inconvénients.

Parmi elles l'éther est seul injectable. On le réservera donc à cet usage.

Ici encore, il semble logique de l'injecter dans le corps de l'œdème, en différents points et à différentes profondeurs.

Comme cette injection est assez douloureuse, on

pourra essayer de la réduire à un ou deux centimètres cubes pour une application.

A quel moment la pratiquer ? Au moment optimum (et à déterminer) de résorption de l'huile, c'est-à-dire de dilution de l'œdème pour que l'éther se trouve en présence d'une force de fixation de l'eau aussi faible que possible.

Quant aux essences de térébenthine ou d'eucalyptus dont l'emploi par voie gastrique est pratiquement sans inconvénient, on en fera absorber plusieurs capsules au sujet, en nombre proportionné à l'étendue de l'œdème, et cela à un moment à peu près contemporain de celui de l'injection d'huile.

Quand on absorbe de la térébenthine, trois heures environ suffisent pour que l'odeur de violette apparaisse dans l'urine. Il semble, puisque la térébenthine devait être au niveau des tissus bien auparavant, qu'elle soit en mesure d'agir sur l'œdème, relativement appauvri en cholestérine, en temps utile.

Voilà donc, comme conclusion à ce travail, une proposition de thérapeutique, simple et sans danger, qui m'a donné expérimentalement, *in vitro*, des résultats concluants.

J'aurais certes préféré être passé sur le terrain clinique et apporter à cette place quelques observations.

Les circonstances ne m'ont pas permis d'effectuer cette association du Laboratoire et de la Clinique.

Je serai très reconnaissant à ceux, s'il s'en trouve, qui, convaincus par les déductions de ce travail, voudront bien les utitiser en clinique, de me communiquer leurs résultats.

Les mêmes moyens pourraient peut-être, au surplus,

rendre des services dans le traitement d'autres œdèmes, puisqu'ils se sont montrés, entre mes mains, efficaces vis-à-vis de tous les hydrophilats autres que ceux obtenus avec du sérum de Fleig et, notamment, envers ceux construits au moyen du sérum de Fleig hypersalé.

Mais ce dernier hydrophilat était le schéma, non plus d'un œdème irréductible, mais d'un œdème par rétention chlorurée que l'on sait guérir par d'autres moyens.

C'est la raison pour laquelle je n'ai pas cru devoir exposer des résultats susceptibles de faire double emploi et que je me suis limité aux faits concernant les œdèmes irréductibles, trop heureux si les moyens auxquels je me suis arrêté peuvent, en d'autres mains que les miennes, être d'une quelconque utilité en thérapeutique humaine.

CONCLUSIONS

I. — Il est possible, à 38°-40°, avec un mélange de cholestérine et d'axonge en proportions telles que le rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{axonge}}$ aille en croissant et dont l'hydrophilie est saturée par du sérum de Fleig, de retrouver les faits apportés par Mayer et Schaeffer, relatifs à la teneur en eau des tissus *in vivo*, et démontrés par eux conditionnés par la valeur du rapport $\frac{\text{cholestérine}}{\text{acides gras}}$ ou coefficient lipocytique.

Comme dans les tissus, l'eau est fixée dans ce mélange en quantité d'autant plus grande que le pourcentage de la cholestérine est plus élevé.

II. — L'hydrophilie de ce mélange, saturée par différents liquides, confirme les conclusions de Mayer et Schaeffer, ayant trait à l'imbibition maxima des tissus plongés dans ces mêmes liquides.

Pour l'eau distillée, l'hydrophilie croît avec le pseudo-coefficient lipocytique.

Pour les solutions salines, l'hydrophilie décroît avec lui, d'autant plus que la solution est plus concentrée.

Le chlorure de calcium possède un pouvoir limitant vis-à-vis de cette hydrophilie.

III. — Le mélange de cholestérine et d'axonge au taux de 60 % de cholestérine, traité à 40° par du sérum de Fleig, permet une explication des faits cliniques notés par Achard, Ribot et Leblanc, et s'appliquant à la pathogénie des œdèmes sans rétention chlorurée, dits irréductibles.

Les facteurs indispensables de cette explication sont ce taux de cholestérine et la présence de bicarbonate de soude dans le liquide en expérience.

IV. — En présence de sérum de Fleig hyperchloruré, ce même mélange laisse concevoir un facteur nouveau de la production des œdèmes dans les cas de rétention chlorurée.

V. — L'action sur lui d'une solution isotonique additionnée d'urée à un taux fortement urémique, apporte un élément en faveur de la distinction de Widal entre les néphrites urémigènes et hydropigènes.

VI. — Une solution de NaCl à 9 ‰, renfermant 4 ‰ de glucose, par son action sur un pareil mélange, peut laisser entrevoir la raison de la lipémie des diabétiques et des œdèmes aigus du poumon survenus après une injection glucosée.

VII. — Un hydrophilat saturé par le sérum de Fleig d'un pareil mélange, au taux de 50 p. 100 de cholestérine, est un schéma d'un œdème irréductible qu'il est possible de démolir par des agents variés.

VIII. — Ces agents démolisseurs, de nature chimique très diverse, sont tous des liquides de constante diélectrique inférieure à 20.

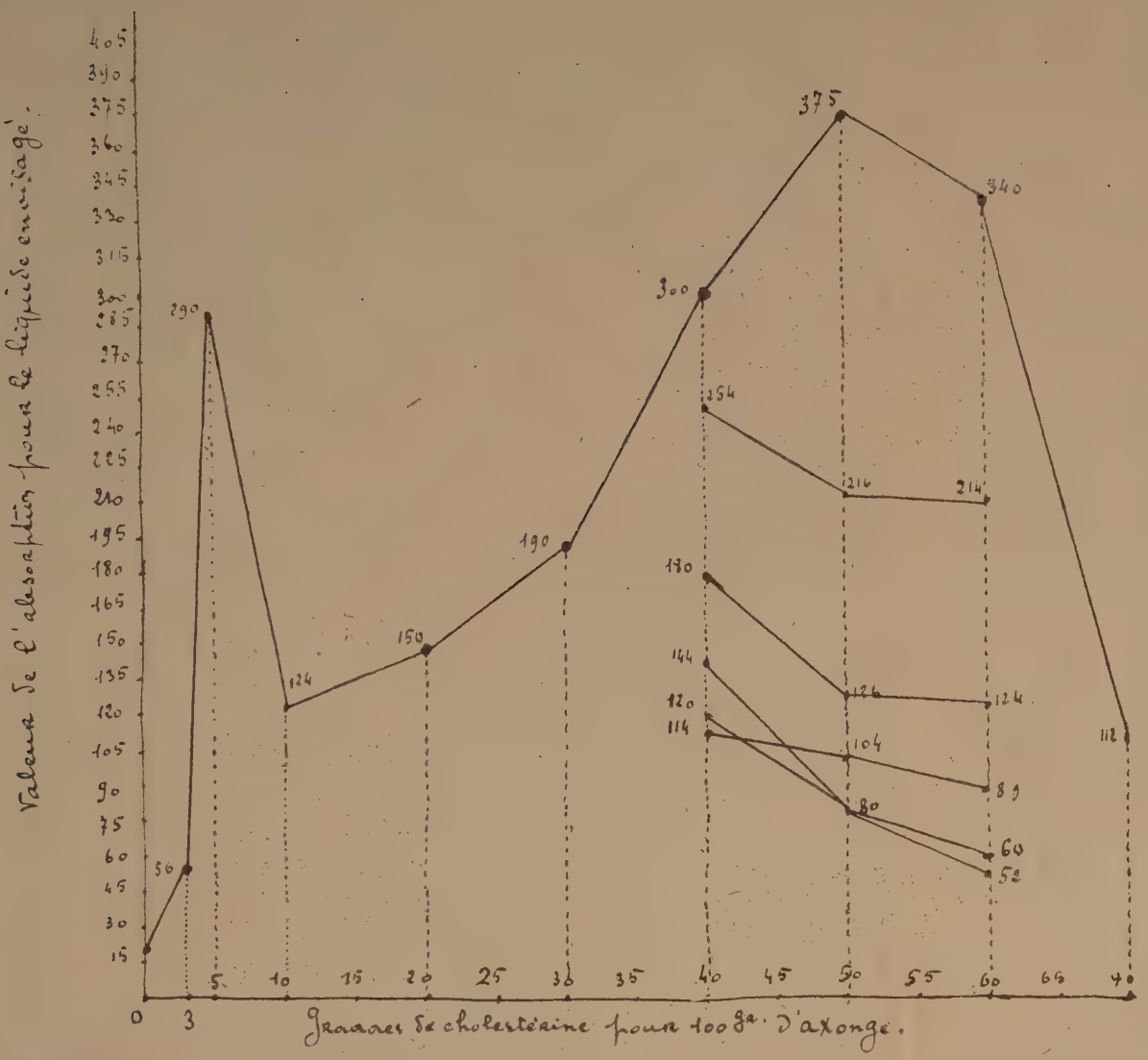

PLANCHE I

Légende :

I. Grande courbe : Eau distillée.
II. Courbe 254, 216, 214 : Eau salée à 9 °/₀₀.
III. Courbe 180, 126, 124 : Eau salée à 18 °/₀₀.
IV. Courbe 114, 104, 89 : Chlorure de calcium à 9 °/₀₀.
V. Courbe 144, 80, 60 : Eau salée à 9 °/₀₀ renfermant 4 gr. °/₀₀ d'urée.
VI. Courbe 120, 80, 52 : Sérum de Fleig sans bicarbonate de soude.

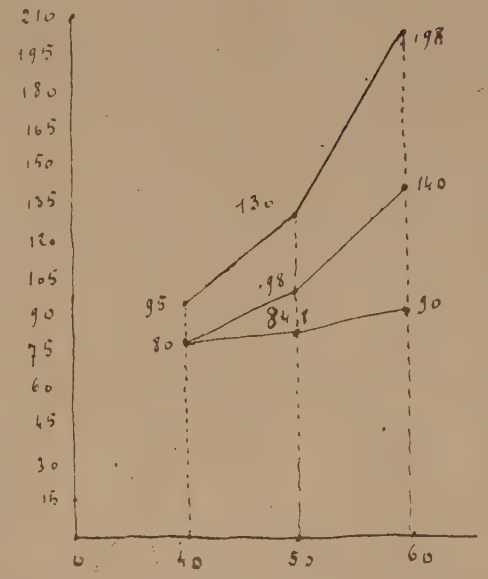

PLANCHE II

Légende :

I. Courbe 95, 130, 198 : Sérum de Fleig renfermant 9 °/₀₀ de NaCl.
II. Courbe 80, 98, 140 : Sérum de Fleig.
III. Courbe 80, 84, 90 : Glucose à 47 °/₀₀.

La constante diélectrique, en diminuant par rapport à celle de l'eau, entraîne une hydrophilie plus basse.

Les substances possédant une constante diélectrique supérieure à celle de l'eau augmentent au contraire l'hydrophilie du mélange.

IX. — Parmi les agents à pouvoir démolisseur considérable, il en est d'inoffensifs pour l'organisme humain.

X. — Une thérapeutique, basée sur l'étude de leur action, consisterait, pour le moment, en des injections d'huile d'olives stérilisée, dans l'intérieur de l'œdème, suivies d'injections d'éther et accompagnées par l'ingestion de capsules d'essence de térébenthine ou d'essence d'eucalyptus.

L'étude physique des hydrophilats permettra peut-être une thérapeutique électrique des œdèmes irréductibles.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Montpellier, le 16 décembre 1919.
Le Recteur,
Jules COULET.

VU ET APPROUVÉ :
Montpellier, le 16 décembre 1919.
Le Doyen,
MAIRET.

BIBLIOGRAPHIE

Unna. — Uber die Hydrophilie des Wollfettes und über Eucerin; eine neue aus dem Wollfett dargestellte Salbengründlage (Medizinische Klinik, nos 42 et 43, octobre 1907).

A. Mayer et G. Schaeffer. — Recherches sur les constantes cellulaires. Teneur des cellules en eau (Journal de Physiologie et de Pathologie générale, janv. 1914, t. XIV, p. 1 et 23).

Ch. Achard, A. Ribot et A. Leblanc. — Le coefficient lipémique dans les hydropisies (Comptes rendus de la Soc. de Biologie, p. 339, 5 avril 1919).

Ch. Achard, A. Ribot et E. Feuillée. — Troubles de l'excrétion chlorurique. Rétention chlorurée avec hypochlorémie (Ibid., 21 décembre 1912, p. 708).

E. Terroine. — De l'existence d'une constante lipémique (Journ. de Physiol. et de Pathol. gén., mars 1914, p. 212).

M. Laudat. — Étude analytique des lipoïdes et des matières grasses du sérum sanguin (Thèse de Doct. en pharm., Paris, 1913).

Chauffard. — Leçons sur la lithiase biliaire.

Pouchet. — Leçons de pharmacodynamie (5e série).

Henrijean ; Mayor ; A. Pic ; Arnozan. — Des diurétiques (Congr. franç. de Méd., 12e Session, Lyon, 1913).

Chassevant et Garnier. — Comptes rendus de la Soc. de Biol., t. 55, p. 1255, 1903).

Zwikker. — Pharm. Weebl., 1917, t. 54, p. 101.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

AVANT-PROPOS VII

CHAPITRE PREMIER. — HISTORIQUE 11

§ 1er. Premiers travaux 11

§ 2. Travail de Unna 12

§ 3. Mémoire de A. Mayer et G. Schaeffer 13

§ 4. Communication de Ch. Achard, A. Ribot et A. Leblanc. 19

CHAPITRE II. — CONSIDÉRATIONS GÉNÉRALES. IDÉES DIRECTRICES 22

CHAPITRE III. — CONSTRUCTION DES HYDROPHILATS 25

§ 1er. Technique employée 25

§ 2. Résultats obtenus 27

1° Courbe de l'hydrophilie vis-à-vis de l'eau distillée (Pl. I, Courbe 1) 27

2° Courbe de la « philie » vis-à-vis de l'eau physiologique (Pl. I, Courbe 2) 29

3° Courbe de la « philie » vis-à-vis du NaCl à 18 p. 1000 (Pl. I, Courbe 180, 126, 124) 30

4° Influence des sels de calcium (Pl. I, Courbe 114, 104, 89) 30

Pages

5° Courbe du sérum de Fleig (Pl. II, Courbe 80, 98, 140). 32
A) La courbe a une allure régulièrement croissante.. 34
B) Pour un taux de cholestérine de 60 p. 100 on obtient une émulsion..... 36
6° Courbe du sérum de Fleig renfermant 9 p. 1000 de NaCl (Pl. II, Courbe 95, 130, 198)..... 39
7° Courbe de l'eau salée à 9 p. 1000 renfermant 4 p. 1000 d'urée (Pl. I, Courbe 114, 80, 60)..... 41
8° Courbe du glucose isotonique à 47 p. 1000 (Pl. II, Courbe 80, 84, 90)..... 41

CHAPITRE IV. — Démolition des hydrophilats..... 43
§ 1er. Idées directrices..... 43
§ 2. Technique de démolition..... 45
§ 3. Résultats obtenus..... 48
1° Action des matières grasses..... 49
2° Action des acides..... 49
3° Action des solvants des lipoïdes..... 50
4° Action des médicaments anti-œdème..... 50
5° Action des substances qui abaissent la tension superficielle..... 51
§ 4. Essai de groupement des substances actives..... 52

CHAPITRE V. — Déductions thérapeutiques..... 56
§ 1er. Régime alimentaire et médication préventive..... 56
§ 2. Thérapeutique de l'œdème irréductible..... 58

Conclusions..... 63

Bibliographie..... 67

Courbes..... 73

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

Montpellier. — *L'Abeille*, Imprimerie Coopérative ouvrière
14, avenue de Toulouse. — Téléph. 8-78.